

**PRODUCTION OF METHANEDIPHOSPHONIC ACID TETRAESTER**

**Patent number:** JP8231567  
**Publication date:** 1996-09-10  
**Inventor:** OHASHI NORIHIKO; ISOKAMI YASUSHI;  
KASHIWA KENICHI  
**Applicant:** TAKEDA CHEM IND LTD  
**Classification:**  
**- international:** C07F9/40  
**- european:**  
**Application number:** JP19950037106 19950224  
**Priority number(s):**

**Report a data error here**

**Abstract of JP8231567**

**PURPOSE:** To readily obtain the subject compound in high purity and yield by adding a solvent to the reaction solution in reaction of phosphorous acid triester with a dihalomethane, and carrying out the reaction while removing the produced by-products together with the added solvent.

**CONSTITUTION:** (A) A phosphorous acid triester is reacted with (B) a dihalomethane (especially preferably dibromomethane) and (C) a halogenated hydrocarbon produced as a by-product is removed out of the reaction system to favorably provide (D) the objective methanediphosphonic acid tetraester. Furthermore, the reaction is preferably carried out while adding an organic solvent (e.g. acetone or n-hexane) having a boiling point lower than both of these components A and B and higher than the component C and the component C is preferably removed by distilling away under heating. The mixed ratio of the component A to the component B is, about 1.0-3mol of the component to 1mol of the component B.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-231567

(43)公開日 平成8年(1996)9月10日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 9/40		9450-4H	C 0 7 F 9/40	E

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平7-37106

(22)出願日 平成7年(1995)2月24日

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 大橋 憲彦

大阪府高槻市上土室1丁目10番3-804号

(72)発明者 磯上 泰志

大阪府吹田市津雲台5丁目18番D74-101号

(72)発明者 柏 謙一

兵庫県神戸市北区星和台3丁目16番地の3

(74)代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外2名)

(54)【発明の名称】 メタンジホスホン酸テトラエステルの製造方法

(57)【要約】

【目的】医薬品、農業及びビタミン類の合成中間原料として広く用いられているメタンジホスホン酸テトラエステルの新規製造法

【構成】亜リン酸トリエステルとジハロメタンとを反応させ、メタンジホスホン酸テトラエステルを製造する方法において、生成するハロゲン化炭化水素を反応系外に除去することを特徴とするメタンジホスホン酸テトラエステルの製造法

【効果】メタンジホスホン酸テトラエステルを容易にかつ高純度、高収量で得ることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 亜リン酸トリエステルとジハロメタンとを反応させ、生成するハロゲン化炭化水素を反応系外に除去することを特徴とするメタンジホスホン酸テトラエステルの製造法。

【請求項2】 溶媒の添加下に反応させる請求項1記載の製造法。

【請求項3】 生成するハロゲン化炭化水素を加熱下留去する請求項1記載の製造法。

【請求項4】 亜リン酸トリエステル及びジハロメタンのいずれよりも沸点が低く、生成するハロゲン化炭化水素より高い沸点を有する有機溶媒を添加する請求項2記載の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はメタンジホスホン酸テトラエステルの工業的製法に関する。メタンジホスホン酸テトラエステルは医薬品、農業またはビタミン類の中間原料等として用いられる。

## 【0002】

【従来の技術】 メタンジホスホン酸テトラエステルは、医薬品、農業またはビタミン類の合成中間原料として広く用いられている。ジャーナル・ヒュア・プラクティッシュ・ヘミー (Journal fur Praktische Chemie)、第324巻、537頁～544頁、1982年には、例えば、亜リン酸ジエチルエステル・Na塩とジプロモメタンとを紫外線照射下、0℃で反応させ、メタンジホスホン酸テトラエチルエステルを製造する方法が記載されている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、上記の方法においては紫外線の照射下、0℃で反応させるために操作が煩雑で、しかも特別な製造装置が必要であり、収量も十分なものではなく工業的製法として満足できるものではない。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 メタンジホスホン酸テトラエステルは亜リン酸トリエステル 2モルとジハロメタン 1モルが2段階で反応して生成する。即ち、第一段階の反応は、亜リン酸トリエステル 1モルとジハロメタン 1モルが反応しハロメタンホスホン酸ジエステルができる。第2段階の反応は、このハロメタンホスホン酸ジエステルが亜リン酸トリエステルと反応し目的とするメタンジホスホン酸テトラエステルが生成する。本発明者らは、第1段階及び第2段階の反応で副生するハロゲン化炭化水素が亜リン酸トリエステルを消費し、その結果目的物のメタンジホスホン酸テトラエステルの収量が低下することを見出した。本発明者らはかかる現状に鑑み、第1段階及び第2段階の反応で生成するハロゲン化炭化水素と亜リン酸トリエステルとの反応を防ぐ

方法につき検討した結果、溶媒を反応液に添加し、生成するハロゲン化炭化水素を添加した溶媒とともに除去しながら反応を行うと、メタンジホスホン酸テトラエステルの収量が大幅に向上することを見出した。これらの知見にもとづきさらに研究を続けた結果本発明を完成した。

【0005】 即ち、本発明は、(1) 亜リン酸トリエステルとジハロメタンとを反応させ、生成するハロゲン化炭化水素を反応系外に除去することを特徴とするメタンジホスホン酸テトラエステルの製造法、(2) 溶媒の添加下に反応させる上記(1)記載の製造法、(3) 生成するハロゲン化炭化水素を加熱下留去する上記(1)記載の製造法、及び(4) 亜リン酸トリエステル及びジハロメタンの沸点のいずれよりも沸点が低く、生成するハロゲン化炭化水素より高い沸点を有する有機溶媒を添加する上記(2)記載の製造法に関する。

【0006】 本発明の製造法で原料として用いられる亜リン酸トリエステルは、好ましくは一般式P(OR)<sub>3</sub>で表される。ここにおいてRは炭化水素基を示す。このような炭化水素基としては、好ましくは例えばアルキル基、シクロアルキル基などの炭素数1から5の炭化水素基などが挙げられる。アルキル基としては、好ましくは炭素数1から4のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。このうち炭素数1から3のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが更に好ましい。シクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3から5のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなどが挙げられる。

【0007】 本発明の製造方法で原料として用いられるジハロメタンは、好ましくはジクロロメタン、ジプロモメタン、ジアイオドメタン及びジフルオロメタン等が用いられる。このうちジプロモメタン、ジアイオドメタンなどがさらに好ましい。本発明の製造方法におけるメタンジホスホン酸テトラエステル合成反応では、まず亜リン酸トリエステルとジハロメタンとの混合液を調製する。亜リン酸トリエステルとジハロメタンとの混合比は、好ましくはジハロメタン 1モルに対し約1.0～約3モル、特に好ましくは約1.5～約2.5モルである。

【0008】 メタンジホスホン酸テトラエステルは亜リン酸トリエステルとジハロメタンとの混合液を加熱して反応させ、副生するハロゲン化炭化水素を反応系外に除去することにより製造することができる。加熱温度は、好ましくは約100℃～約160℃、特に好ましくは約110℃～約140℃である。反応時間は、好ましくは約18～64時間、特に好ましくは約24～約48時間である。副生するハロゲン化炭化水素は、好ましくは加熱下留去することにより反応系外に除去する。加熱下留

去する方法として、好ましくはジムロート冷却管、スニードー管、ガラスビーズ等の充填物を好ましくは約 60 容量%から約 90 容量%詰めた充填管等の精留管を付した装置等を用いる。ジムロート冷却管を用いる場合には、該装置の冷却媒体としては水ないし温水等が用いられる。該装置を用い反応系から低沸点生成物を除去し、高沸点物質を反応系に残す。

【0009】本反応は副生するハロゲン化炭化水素の反応系外への除去を促進する為に、好ましくは溶媒の添加下に行われる。本反応において溶媒はあらかじめ反応液に一度に加えておいてもよく、また反応液に溶媒を数回に分けるか少しずつ添加してもよい。これらの添加方法は適宜組み合わせ用いてもよい。このうち溶媒を反応液に少しずつ添加するのが特に好ましい。溶媒を反応液に添加すると、ハロゲン化炭化水素は溶媒と共に反応系外に速やかに除去される。工業的にメタンジホスホン酸テトラエステルを製造する場合、溶媒の添加下に反応を行うとハロゲン化炭化水素が容易に除去でき、目的物が高収量、高純度で製造できるので好都合である。ジムロート冷却管を用いる場合の冷却媒体の温度は、添加する溶媒の沸点に近い温度が好ましい。該溶媒はメタンジホスホン酸テトラエステル合成反応条件下において、亜リン酸トリエステルおよびメタンジハライドと反応しないか、ほとんど反応しない溶媒が好ましい。該溶媒は、原料として用いる亜リン酸トリエステル及びジハロメタンの沸点のいずれより沸点が低く、生成するハロゲン化炭化水素より高い沸点を有する有機溶媒が好ましい。亜リン酸トリエステル及びジハロメタンの沸点のいずれよりも約 5℃以上、さらに好ましくは 20℃以上沸点が低く、生成するハロゲン化炭化水素の沸点よりも高い沸点を有する有機溶媒が特に好ましい。

【0010】該有機溶媒としては、例えばケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン等）、炭化水素類（例、n-ヘキサン、シクロヘキサン等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロパノール等）、エステル類（例、酢酸メチル、酢酸エチル、ギ酸メチル、ギ酸エチル等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等）及びジハロメタン（ジクロロメタン、ジブロモメタン、ジアイオドメタン等）等が挙げられる。例えば、原料として亜リン酸トリエチルとジブロモメタンとを用いる場合、該溶媒としてはアセトンが用いられる。該溶媒を反応液にあらかじめ一度に添加する場合、溶媒の添加量は反応時間により異なるが、亜リン酸トリエステル仕込み重量に対し、好ましくは 1 時間当たり約 1～約 30（容量/重量）%、特に好ましくは約 5～約 20（容量/重量）%である。該溶媒を反応液に数回に分けて添加する場合、溶媒は上記したあらかじめ一度に添加する量を好ましくは約 2 回～約 10 回、特に好ましくは約 4 回～約 8 回に分けて添加する。該溶媒を反応液に少しずつ添加する場合、溶媒の

添加速度は、生成するハロゲン化炭化水素の生成速度により異なるが、亜リン酸トリエステル仕込み重量に対し、好ましくは 1 時間当たり約 1～約 30（容量/重量）%、特に好ましくは約 5～約 20（容量/重量）%である。

【0011】亜リン酸トリエステルとジハロメタンとを混合して得られる混合液を攪拌しながら加熱する際に、亜リン酸トリエステルとジハロメタンの種類により、混合液の温度の昇温を目的として、ハロメチルホスホン酸ジエステル等の反応中間体等、または目的物であるメタンジホスホン酸テトラエステルを、単独または適宜の割合で混合して亜リン酸トリエステルとジハロメタンとの混合液に加えてもよい。該反応中間体及び目的物であるメタンジホスホン酸テトラエステルの添加量はジハロメタン 1 モルに対し、好ましくは約 0.05～約 0.5 モルである。反応終了後得られる反応液は通常の単離精製法、例えば濃縮、減圧濃縮、クロマトグラフィー等によって精製してもよい。このようにして得られたメタンジホスホン酸テトラエステルは、米国特許第 4916250 号公報に記載の方法によりビタミン A に転換することができる。

【0012】以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、これらによって本発明が限定されるものではない。得られたメタンジホスホン酸テトラエステルの含量は、下記の条件によりガスクロマトグラフィー（以下、GC と略称することもある）で測定した。

ガスクロマトグラフ装置：GC-14A、島津製作所製  
カラム：島津製作所製

ガラスカラム 長さ 2.1 m × 内径 3.2 mm

充填剤：信和化工製

担体：シマライト (Shimalite) W(AW-DMCS)

固定相：SBS-300 (20%w/w)

キャリアガス：窒素ガス (流速：50ml/分)

検出方法：フレイムイオン検出法

水素ガス：0.5kg/cm<sup>2</sup>

空気：0.5kg/cm<sup>2</sup>

温度条件

初期温度：80℃、3 分

昇温速度：10℃/分

定常温度：200℃、15 分

【0013】実施例 1

亜リン酸トリエチル 486 g、ジブロモメタン 260 g およびメタンジホスホン酸テトラエチルエステル 60 g を含む反応液を攪拌しながら約 120℃に加熱した。この反応液に、n-ヘキサン/ジブロモメタン混合液 (97:3, 容量比) を 80 ml/時間の割合で添加しつつ 24 時間副生するブロモエタンを留去した。留去するための精留管としてはジムロート冷却管を用いた。この間反応液の温度は約 120℃～約 130℃に保持した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮し

5

無色油状物 138 gを得た。GC分析によりメタンジホスホン酸テトラエチルエステルの含量は100%であった。減圧濃縮により得られた除去液には、亜リン酸トリエチル 372 g及びプロモメチルホスホン酸ジエチルエステル 6 gが含まれていた。

#### 実施例2

亜リン酸トリエチル 483 g、ジプロモメタン 260 gおよびメタンジホスホン酸テトラエチルエステル 60 gを含む反応液を攪拌しながら約120℃に加熱した。この反応液に、酢酸エチル/ジプロモメタン混合液 (19:1, 容量比) を80ml/時間の割合で添加しつつ24時間副生するプロモエタンを留去した。留去するための精留管としてはジムロート冷却管を用いた。この間反応液の温度は約120℃～約130℃に保持した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮し無色油状物 130 gを得た。GC分析によりメタンジホスホン酸テトラエチルエステルの含量は100%であった。減圧濃縮により得られた除去液には、亜リン酸トリエチル 370 g及びプロモメチルホスホン酸ジエチルエステル 23 gが含まれていた。

#### 【0014】実施例3

亜リン酸トリエチル 1657 g、ジプロモメタン 869 gおよびメタンジホスホン酸テトラエチルエステル 203 gを含む反応液を攪拌しながら約120℃に加熱した。この反応液に、アセトン/ジプロモメタン混合液 (97:3, 容量比) を260ml/時間の割合で添加しつつ48時間副生するプロモエタンを留去した。留去するための精留管としてはジムロート冷却管を用いた。この間反応液の温度は約120℃～約130℃に保持した。反応終了後、反応液を冷却し、減圧濃縮し無色油状物 926 gを得た。GC分析によりメタンジホスホン酸テトラエチルエステルの含量は100%であった。減圧濃縮により得られた除去液には、亜リン酸トリエチル 642 g及びプロモメチルホスホン酸ジエチルエステル 78 gが含まれていた。

#### 実施例4

亜リン酸トリエチル 497 g、ジプロモメタン 261 gおよびメタンジホスホン酸テトラエチルエステル/プロモメチルホスホン酸ジエチルエステル/エチルリン酸ジエチルエステル混合物 100 g (23:65:12, 重量比) を含む反応液を攪拌しながら約120℃に加熱した。この反応液に、アセトン/ジプロモメタン混合液 (97:3, 容量比) を80ml/時間の割合で添加しつつ24時間副生するプロモエタンを留去した。留去するための精留管としてはジムロート冷却管を用いた。この間反応液の温度は約120℃～約130℃に保持した。反応終了後、反応液を冷却し、減圧濃縮し無色油状物 298 gを得た。GC分析によりメタンジホスホン酸テトラエチルエステルの含量は100%であった。減圧濃縮により得られた除去液には、亜リン酸トリ

6

エチル 158 g及びプロモメチルホスホン酸ジエチルエステル 44 gが含まれていた。

#### 【0015】実施例5

亜リン酸トリメチル 534 g、ジプロモメタン 374 gおよびメタンジホスホン酸テトラメチルエステル/プロモメチルホスホン酸ジメチルエステル/メチルリン酸ジエチルエステル混合物 150 g (85:13:2, 重量比) を含む反応液を攪拌しながら約120℃に加熱した。この反応液に、アセトン/ジプロモメタン混合液 (19:1, 容量比) を40ml/時間の割合で添加しつつ48時間副生するプロモメタンを留去した。留去するための精留管としてはジムロート冷却管を用いた。この間反応液の温度は約110℃～約130℃に保持した。反応終了後、反応液を冷却し、減圧濃縮し無色油状物 232.3 gを得た。GC分析によりメタンジホスホン酸テトラメチルエステルの含量は98.9%であった。減圧濃縮により得られた除去液には、亜リン酸トリメチル 332 g及びプロモメチルホスホン酸ジメチルエステル 105 gが含まれていた。

#### 20 実施例6

亜リン酸トリイソプロピル 430 g、ジプロモメタン 180 gおよびメタンジホスホン酸テトライソプロピルエステル 30 gを含む反応液を攪拌しながら約130℃に加熱した。この反応液に、アセトン/ジプロモメタン混合液 (97:3, 容量比) を100ml/時間の割合で添加しつつ48時間副生するプロモイソプロパンを留去した。留去するための精留管としてはジムロート冷却管を用いた。この間反応液の温度は約130℃に保持した。反応終了後、反応液を冷却し、減圧濃縮し無色油状物 239 gを得た。GC分析によりメタンジホスホン酸テトライソプロピルエステルの含量は100%であった。減圧濃縮により得られた除去液には、亜リン酸トリイソプロピル 83 g及びプロモメチルホスホン酸ジイソプロピルエステル 26 gが含まれていた。

#### 【0016】実施例7

亜リン酸トリエチル 502 g、ジプロモメタン 248 gおよびメタンジホスホン酸テトラエチルエステル/プロモメチルホスホン酸ジエチルエステル混合物 200 g (99:1, 重量比) を含む反応液を攪拌しながら約120℃に加熱した。この反応液に、ジプロモメタンを70ml/時間の割合で添加しつつ22時間副生するプロモエタンを留去した。留去するための精留管としてはジムロート冷却管を用いた。この間反応液の温度は約120℃～約130℃に保持した。反応終了後、反応液を冷却し、減圧濃縮し無色油状物 475 gを得た。GC分析によりメタンジホスホン酸テトラエチルエステルの含量は100%であった。減圧濃縮により得られた除去液には、亜リン酸トリエチル 5 g及びプロモメチルホスホン酸ジエチルエステル 170 gが含まれていた。

#### 50 【0017】

・ ・ ・ ・  
・ ・ ・ ・

(5)

特開平 8 - 2 3 1 5 6 7

7

8

【発明の効果】本発明の製造法によれば目的とするメ  
タ  
ンジホスホン酸テトラエステルを容易にかつ高純度、高

収量で得ることができる。